

ALKYLATION D'ENAMINES PAR LES HALOGENO-5 ÈNE-3 YNES-1†

A. DOUTHEAU‡ et J. GORE*

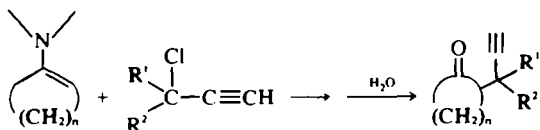
Département de Chimie Organique-Université Claude Bernard, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69621
Villeurbanne, France

(Received in France 20 October 1975; Received in the UK for publication 26 March 1976)

Résumé—L'alkylation d'énamines de cyclanones par divers halogéno-5-ène-3-ynes-1 **1** donne un mélange de composés carbonylés isomères **3** et **4** dont les pourcentages respectifs sont pratiquement indépendants de l'énamine de départ mais dépendent par contre étroitement de la nature de l'halogénure **1**. Les halogénures primaires conduisent essentiellement aux cétones **3**, les halogénures secondaires, donnent préférentiellement les cétones **4**. Ces composés résultent toujours d'une C-alkylation initiale: un mécanisme qui rend compte des divers résultats observés sera proposé.

Abstract—The alkylation of several enamines of cyclanones with 5-halogeno 3-ene 1-ynes **1** gives a mixture of isomeric ketones **3** and **4**. The composition of this mixture is independent of the enamine but is related to the nature of the halide **1**. The primary halides lead essentially to ketones **3** and the secondary halides give predominantly **4**. Both ketones are always formed via an initial C-alkylation; a mechanism taking account of the experimental results is proposed.

Quelques travaux récents du laboratoire ont montré une grande analogie de comportement entre les halogéno-5-ène-3-ynes-1 **1** et les halogénures propargyliques **2** dont ils sont vinylogues. Cette analogie a permis de préparer des composés vinylalléniques à partir de **1** par des réactions conduisant à des allènes lorsqu'elles étaient appliquées aux halogénures **2**. Au titre de cette étude de la vinylogie, il était intéressant d'opposer ces halogénoénynes **1** à des énamines de cyclanones. Cette réaction, étudiée par Hennion et Quinn,¹ avec les halogénures propargyliques conduit exclusivement, dans des conditions opératoires assez particulières, à des cétones γ -acétyléniques.



Le but du présent mémoire est de décrire les résultats obtenus lors de l'alkylation d'énamines par les halogénures **1**. Comme les halogénures propargyliques, les halogénures **1** s'avèrent réactifs dans les conditions de Hennion et Quinn (solvant: DMF; 0°C; quantités catalytiques de CuCl; présence de triéthylamine), mais seulement s'ils possèdent un H acétylénique. Sur le plan des résultats, ils se comportent comme des halogénures allyliques en conduisant au mélange de la cétone **3** non transposée et de la cétone **4** transposée.

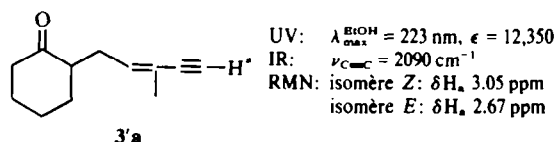
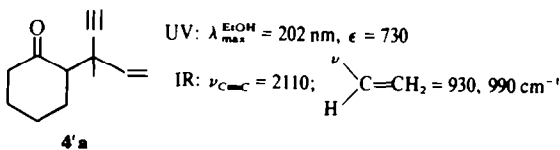
Le but du présent mémoire est aussi de justifier les conditions opératoires ci-dessus mentionnées et en particulier le rôle du sel de cuivre et de la triéthylamine. D'une part, la comparaison avec d'autres conditions d'alkylation appliquées à des halogénures **1** substitués sur le carbone acétylénique terminal, d'autre part l'observation par IR du milieu réactionnel et enfin l'étude de l'alkylation de l'acétylacétate d'éthyle (via son carbanion et via son énamine) ont permis de proposer un mécanisme réactionnel qui met en jeu un acétylure cuivreux.

Le rapport entre les pourcentages de cétones **3** et **4** est expliqué par un caractère carbocationique plus ou moins marqué de la réaction dépendant à la fois des conditions opératoires et de la classe primaire ou secondaire de l'halogénure.

Résultats obtenus lors de l'alkylation d'énamines par les halogénoénynes **1**

Cas général. L'alkylation du pyrrolidino-1 cyclopentène et du pyrrolidino-1 cyclohexène par les halogénoénynes **1a** à **1c** possédant un H acétylénique a été réalisée par le mode opératoire de Hennion et Quinn.² Avec ces halogénures en effet, les conditions d'alkylation d'énamines (reflux dans l'acétonitrile ou le benzène) proposées par Stork⁴ et utilisées notamment par Opitz avec des halogénures allyliques ou propargyliques³ se sont avérées inopérantes.

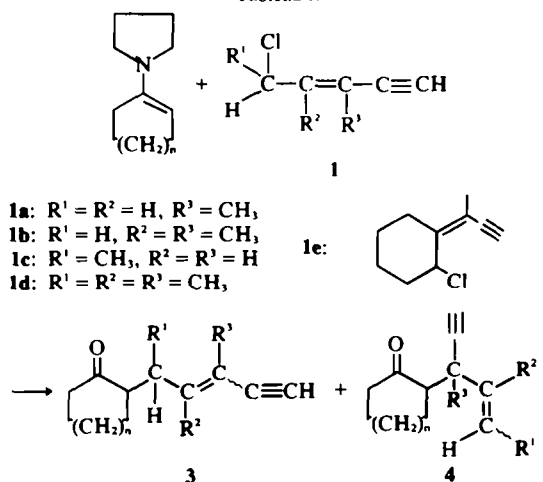
Les résultats obtenus lors de ces alkylations sont consignés dans le Tableau 1; les pourcentages respectifs de **3Z**, **3E** et **4** dans chaque mélange ont été déterminés par CPV. L'identification de ces produits a été faite au vu des spectres UV, IR, RMN et de masse réalisés sur des échantillons purs séparés par CCM ou CPV préparative; deux de ces spectres sont décrits en partie expérimentale. La différenciation entre les isomères **3** et **4** est surtout basée sur les spectres UV et IR, celle de **3E** et **3Z** sur la valeur du déplacement chimique du proton acétylénique⁶ comme le montrent les deux exemples décrits ci-dessous:



*Publication préliminaire: Réf 1.

†Partie de la thèse d'état de A. Douthéau.

Tableau 1.



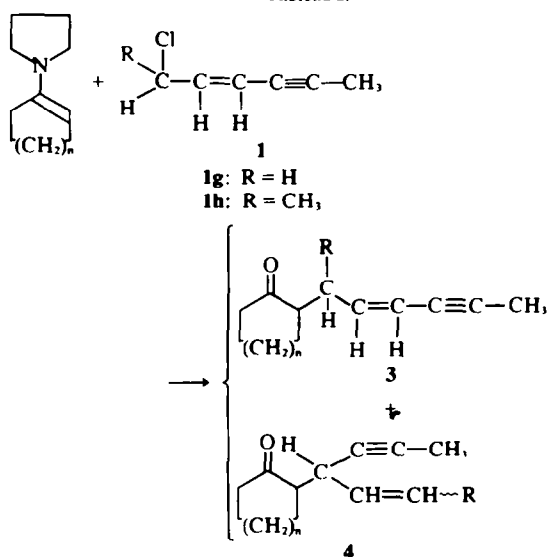
| Enamine | Halogénure | Rdt % | % 3 | Z% | E% | % 4 |
|---------|------------|-------|-----------|-------|-----|-----------|
| n = 0 | 1a | 42 | 3a 92 | 60 | 40 | 4a 8 |
| n = 1 | 1a | 48 | 3'a 96 | 75 | 25 | 4'a 4 |
| n = 0 | 1b | 40 | 3b 95 | 70 | 30 | 4b 5 |
| n = 0 | 1c | 50 | 3c 16 | 0 | 100 | 4c 84 |
| n = 1 | 1c | 50 | 3'c 12 | 0 | 100 | 4'c 88 |
| n = 1 | 1d | 12 | 3'd 40 | (100) | (0) | 4'd 60 |
| n = 0 | 1e | 25 | 3e 18 | (100) | (0) | 4e 82 |

Les résultats rassemblés dans le Tableau 1 permettent les commentaires suivants: (a) aucun composé possédant une chaîne vinylallénique (qui résulterait d'une attaque de l'énamine sur le carbone acétylénique terminal de l'halogénure) n'a été mis en évidence parmi les produits de la réaction; (b) les pourcentages respectifs d'alkylation directe (cétone 3) et avec transposition allylique (cétone 4) sont pratiquement indépendants de l'énamine. La structure de l'halogénure intervient par contre très nettement; (c) les halogénures primaires (1a, 1b) conduisent pour plus de 90% aux cétones 3 non réarrangées; et (d) avec les halogénures secondaires (1c, 1d, 1e), on obtient par contre préférentiellement les cétones 4 transposées.

Autres réactions d'alkylation. L'étude du mécanisme de l'alkylation dans les conditions de Hennion (voir ci-dessous) a nécessité quelques expériences complémentaires.

Les réactions des énamines avec les halogénures 1g et 1h ne possédant pas d'hydrogène acétylénique ont été réalisées selon Ref. 4 dans l'acétonitrile au reflux. Avec

Tableau 2.



| Enamine | Halogénure | Rdt % | % 3 | Z% | E% | % 4 |
|---------|------------|-------|-----------|----|-----|-----------|
| n = 0 | 1g | 35 | 3g 68 | 32 | 68 | 4g 32 |
| n = 1 | 1g | 66 | 3'g 66 | 28 | 72 | 4'g 34 |
| n = 1 | 1h | 46 | 3'h 61 | 0 | 100 | 4'h 39 |

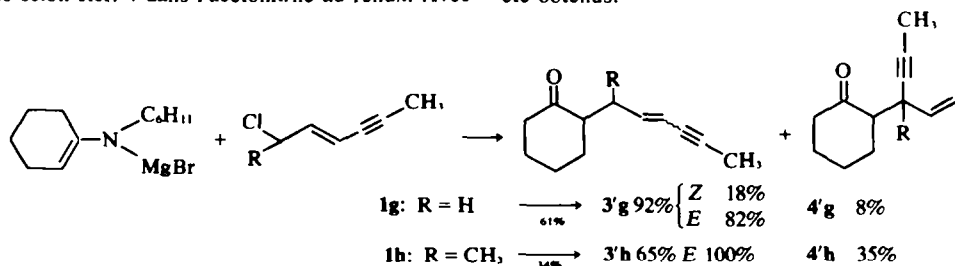
Lors de l'alkylation de l'imine par les halogénures 1g et 1h, on a identifié parmi les produits de la réaction outre les cétones 3 et 4 un mélange des énynoles suivants:



ces halogénures en effet, le mode opératoire de Hennion utilisé ci-dessus ne conduit à aucune cétone alkylée. Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 2.

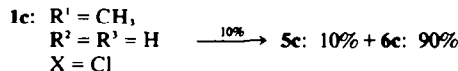
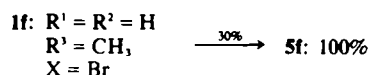
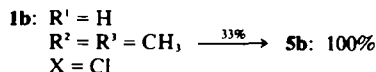
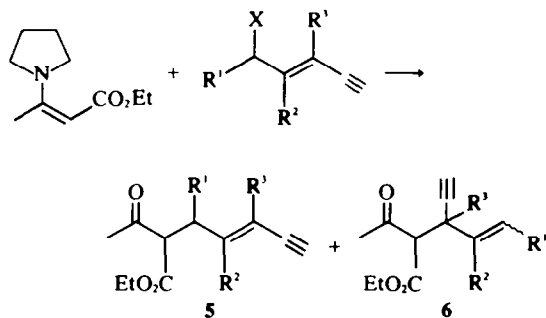
On peut constater que le changement de mode opératoire s'accompagne d'une perte de régiosélectivité dans le cas de l'halogénure primaire 1g: le pourcentage de cétones 4g et 4'g atteint 30% contre 8% dans les conditions de Hennion (il semble difficile d'attribuer ce changement à la présence du méthyle acétylénique). Il en est de même dans le cas de l'halogénure secondaire 1h. C'est cette fois la cétone 3'h résultant d'une alkylation directe qui voit son pourcentage augmenter nettement.

L'alkylation de l'imine de la cyclohexanone par les halogénures 1g et 1h a été réalisée par la méthode de Stork⁷ qui consiste à alkyler l'"énamine" obtenue par réaction du bromure d'éthylmagnésium sur la cyclohexylimine de la cyclohexanone. Les résultats suivants ont été obtenus:



On constate que les produits sont les mêmes que ceux obtenus dans le cas de l'alkylation des énamines, et que les rapports S_N/S'_N sont dans cette dernière réaction très voisins de ceux obtenus dans les conditions de Hennion pour les halogénures primaires, mais par contre, pour les halogénures secondaires, ils sont comparables à ceux observés pour la réaction conduite dans l'acétonitrile.

L'alkylation de l'énamine de l'acétylacétate d'éthyle a été réalisée dans les conditions de Hennion avec les halogénures primaires **1b** et **1f** et secondaire **1c**. Les résultats suivants ont été obtenus:



Même si les rendements sont médiocres, on peut constater la même orientation que pour les énamines de cyclanones: les halogénures primaires donnent exclusivement la substitution directe alors que les secondaires donnent très majoritairement lieu à transposition.

Mécanisme de l'alkylation des halogénoénynes **1** dans les conditions de Hennion

La comparaison des résultats obtenus dans les diverses réactions d'alkylation décrites ci-dessus semblait pouvoir apporter quelques informations sur le rôle des divers constituants du milieu réactionnel utilisé dans les conditions de Hennion *et al.* En 1969, ces auteurs n'étaient pas parvenus à justifier l'ensemble des conditions expérimentales requises et les résultats observés pour diverses réactions de substitution nucléophile des halogénures acétyléniques **2** catalysées par la présence de cuivre ou de sels de cuivre et d'une amine. Il nous a donc paru utile d'essayer de préciser le rôle de ces deux composés.

Divers auteurs ont montré que les produits de C-alkylation obtenus par réaction d'une énamine avec un halogénure allylique peuvent avoir été formés selon deux voies différentes, une C-alkylation initiale, ou une N-alkylation suivie d'un rearrangement, ce dernier n'étant toutefois observé qu'au reflux du solvant.

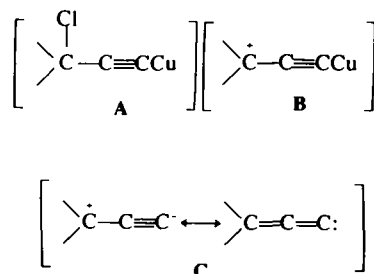
Compte tenu du caractère allylique des halogénures **1**, l'hypothèse d'une alkylation selon ce processus ne

pouvait être rejetée *a priori*. Deux arguments vont à son encontre: (a) la réaction dans les conditions de Hennion est effectuée à 0°; cette température semble peu propice à une transposition (b) la comparaison des pourcentages S_N/S'_N observés dans les trois conditions utilisées va dans le sens d'une C-alkylation initiale dans tous les cas. En effet, il a été clairement établi que l'alkylation par un halogénure allylique de "l'énamine" dérivée de l'imine de la cyclohexanone se faisait sans transposition. Il n'était malheureusement pas possible de comparer directement les résultats obtenus dans cette dernière alkylation à ceux obtenus dans les conditions de Hennion dans lesquelles seuls les halogénures ayant un H acétylénique s'avèrent réactifs (ce même hydrogène est échangeable en présence d'un magnésien). On compare donc les résultats obtenus lors de manipulations pour lesquelles, soit l'halogénure n'est pas rigoureusement le même, soit les conditions opératoires diffèrent par la température ou le solvant.

Deux cas peuvent être dégagés: (a) *halogénure secondaire 1h*. Les pourcentages des isomères **3** et **4** obtenus par alkylation de l'énamine ou de l'imine dans des conditions très voisines (solvants polaires, température élevée) sont pratiquement identiques. Il semble donc que même à haute température, l'alkylation d'une énamine par des halogénures de ce type procède selon une C-alkylation initiale. Il doit donc en être *a fortiori* de même à basse température dans les conditions de Hennion. (b) *Halogénure primaire 1g*. Cette fois, les pourcentages des composés **3** et **4** obtenus via l'imine sont pratiquement identiques à ceux observés précédemment avec les halogénures primaires voisins **1a** et **1b**, dans les conditions de Hennion (Tableau 1). Ce résultat est à nouveau en accord avec une C-alkylation initiale avec ces halogénures.

On observe toutefois un pourcentage beaucoup plus important de composés ayant subi une transposition lorsque l'on alkyle l'énamine au reflux de l'acétonitrile. La raison est sans doute une diminution de la régiosélectivité de la réaction quand la température s'élève. Cette régiosélectivité serait retrouvée avec l'imine compte tenu de l'encombrement plus grand du carbone nucléophile dans ce cas.

Rôle des divers constituants du milieu réactionnel dans les conditions de Hennion. Hennion et ses collaborateurs justifient le rôle du cuivre par la formation de l'acétylure **A** qui se transformerait soit en le cation **B**, soit en le zwitterion **C**, ces deux espèces étant présumées plus réactives. L'amine quant à elle fixerait l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction.⁹

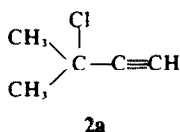


Par ailleurs, dans le cas des énamines Opitz a montré que l'addition d'une amine au milieu accroît les rendements des alkylations avec les halogénures d'alkyle. Transformant le sel d'immonium en énamine, cette amine éviterait que ce rôle ne soit joué par l'énamine et sa

présence empêcherait en outre des "réactions parasites".^{5c}

Ainsi, les rôles joués par le sel de cuivre d'une part et la triéthylamine d'autre part semblaient pouvoir être justifiés indépendamment l'un de l'autre. L'examen du milieu réactionnel montre que seule leur présence simultanée dans le milieu est responsable de l'effet catalytique observé.

Réalisée dans l'acétonitrile, l'alkylation du pyrrolidino-1 cyclopentène par l'halogénure **2a** (ou **1a**) a pu être suivie en IR.



Les observations essentielles que l'on peut faire alors sont les suivantes: (a) Tant que l'on ne met en présence dans l'acétonitrile que l'énamine et l'halogénure, on ne voit apparaître que les vibrations de l'énamine ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1630 cm^{-1}) et de l'halogénure ($\nu_{\text{C}\equiv\text{CH}}$ = 3270 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}\text{---}\text{Cl}}$ = 2120 cm^{-1}).

(b) Quand on ajoute des quantités catalytiques de sel de cuivre, le milieu brunit et on voit apparaître une bande à 1700 cm^{-1} attribuée dans la littérature à la vibration $\text{C}=\text{N}$ dans un sel d'immonium issu d'une énamine de la cyclopentanone.^{6b} Toutefois, l'intensité de cette bande ne croît pas après plusieurs heures d'agitation à température ordinaire ou si l'on ajoute des quantités croissantes de sel de cuivre. Une hydrolyse faite à ce niveau ne conduit à la cétone alkylée qu'avec un très faible rendement (12%).

(c) Dès que l'on ajoute des quantités molaires de triéthylamine, le milieu s'échauffe et on voit

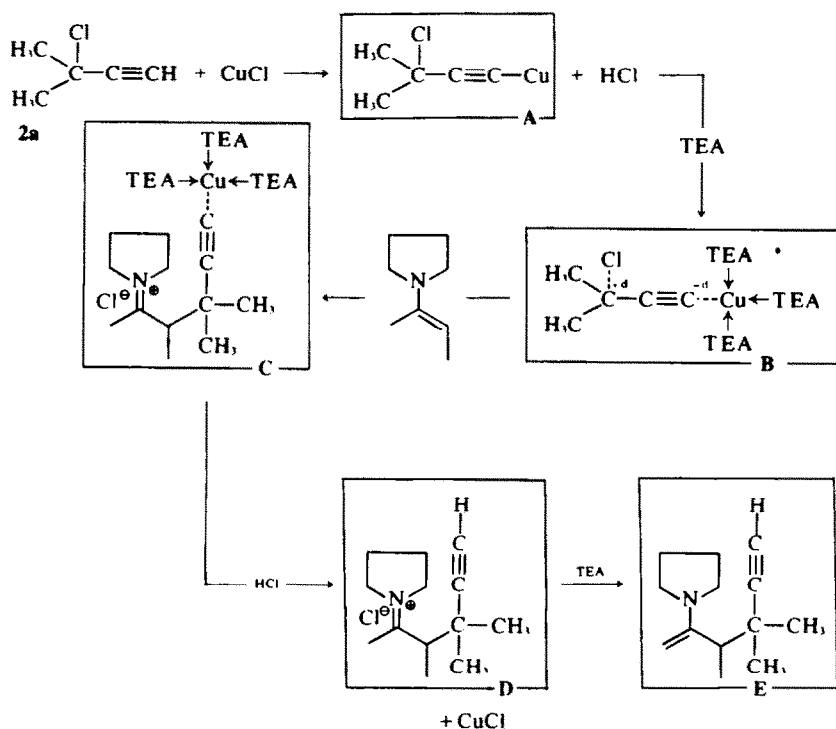
immédiatement et de façon abondante précipiter le chlorure de triéthylammonium. En IR, la vibration à 1700 cm^{-1} disparaît au profit d'une vibration à 1630 cm^{-1} . L'hydrolyse faite quelques minutes après l'introduction de la triéthylamine conduit aux produits d'alkylation, avec les rendements attendus, témoignant de la rapidité de la réaction.

Ces observations jointes au fait qu'avec les halogénures ne possédant pas un proton acétylénique ce mode opératoire est inefficace, nous ont conduits à proposer le schéma réactionnel suivant (écrit ci-dessous dans le cas de l'halogénure **2a** pour en simplifier la présentation).

Ainsi l'acétylure **A** serait bien la première espèce formée dans le milieu. Comme déjà proposé dans la littérature pour des réactions voisines,¹⁰ une telle espèce **A** doit exister plutôt sous la forme d'un complexe dans lequel l'atome de cuivre est coordonné par trois ligandes dont la nature exacte ne nous est pas connue (énamine, halogénure **2a**, molécule de solvant...). L'introduction de triéthylamine dans le milieu transformerait ce complexe en un nouveau complexe **B** en se substituant en tout ou en partie aux ligandes précédentes.

Le rôle de la triéthylamine serait alors de solubiliser peut-être l'acétylure **A** dans la phase organique, et de faire apparaître surtout, plus encore que dans **A**, une charge partielle négative sur l'atome de carbone terminal.

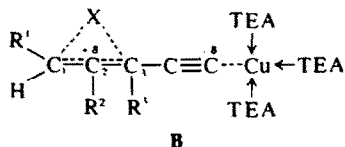
Compte tenu de ce que l'on sait du processus de formation du carbène allénique¹¹ ou vinylallénique^{3c} on comprend que l'apparition de cette charge favorise l'apparition d'une charge positive partielle sur l'atome de carbone qui porte l'halogène et donc le départ de ce dernier. Ainsi, ce complexe **B** serait le véritable intermédiaire réactif et conduirait très vite au sel d'immonium **C**. Si l'on veut rendre compte du caractère catalytique de l'action du chlorure cuivreux, on doit admettre dans une dernière étape l'échange d'un proton



entre ce sel C et une espèce acide présente dans le milieu (molécule d'acide chlorhydrique, de chlorhydrate de triéthylammonium ou encore molécule d'halogénure).

Enfin, la triéthylamine arrachant un proton au sel D conduit à l'énamine E dont l'hydrolyse fournit la cétone alkylée récupérée.

Dans le cas des halogénoénynes, l'intermédiaire réactif B du schéma précédent serait celui représenté ci-dessous.



On conçoit alors que sur le plan de la distinction classique S_N1 ou S_N2 , la substitution nucléophile réalisée par l'énamine sur cet intermédiaire dépende de la nature des substituants R et tout particulièrement de R^1 .

Avec les *halogénures primaires* ($R^1 = H$), l'apparition d'un carbocation primaire sur C_1 est peu favorisée. Une telle substitution sera plutôt du type S_N2 ; avec les *halogénures secondaires* ($R^1 \neq H$), l'apparition d'un carbocation secondaire pouvant exister sous plusieurs formes limites devient plus facile. Ainsi la substitution aurait un caractère S_N1 beaucoup plus marqué dans les conditions de Hennion que lorsqu'on opère au reflux de l'acétonitrile. Cette substitution se ferait en outre là où la

charge positive est stabilisée, à la fois par la double et la triple liaison, c'est-à-dire par le pôle C_3 conduisant essentiellement aux cétones 4 (et 6).

Cette interprétation de nos résultats est confirmée par ceux observés lors de l'alkylation de l'acétylacétate d'éthyle en milieu basique, c'est-à-dire lors d'une substitution nucléophile plutôt à caractère S_N2 .

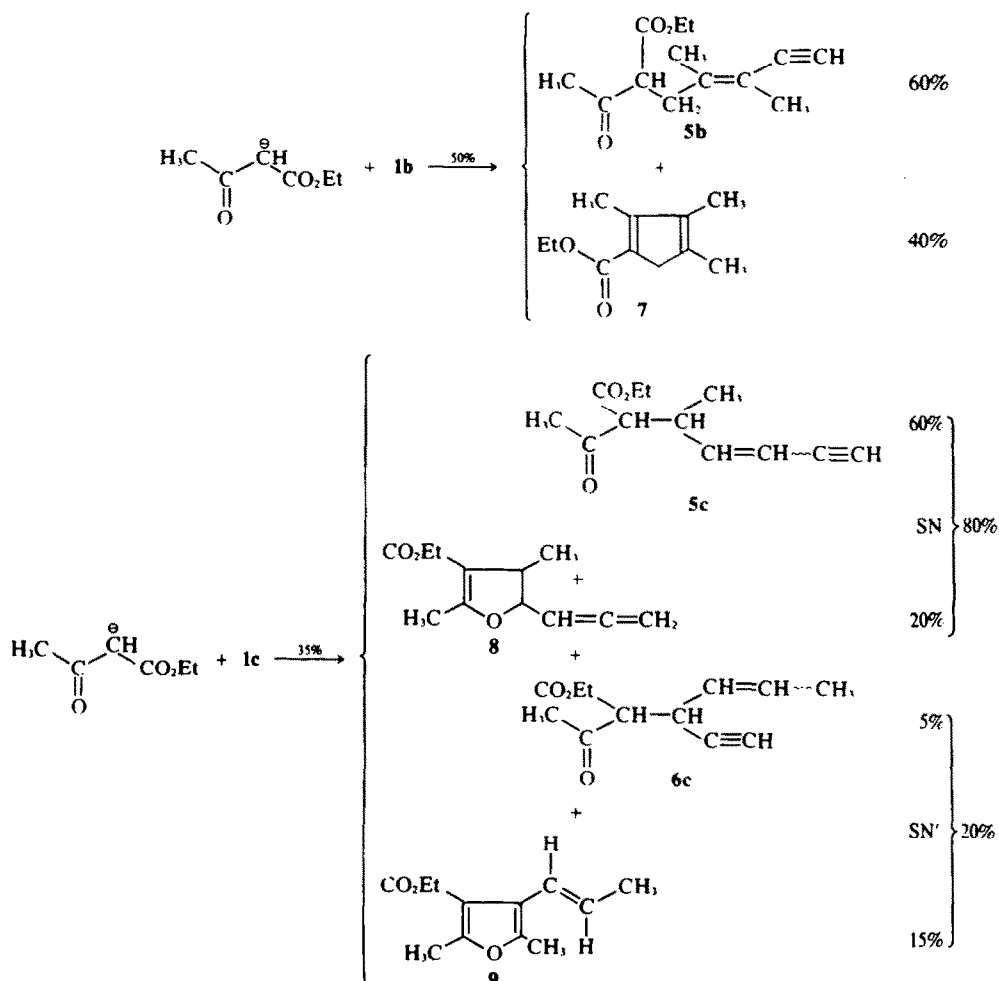
L'alkylation du chlorure primaire 1b conduit au mélange des composés 5b et 7. Ce dernier, dont la formation avait déjà été observée dans les mêmes conditions, résulte de la cyclisation ultérieure du composé 5b.¹² Ainsi le pourcentage de substitution directe est de 100%, c'est-à-dire identique à celui obtenu avec l'énamine correspondante.

L'alkylation du chlorure secondaire 1c conduit au mélange des composés 5c, 8, 6c et 9 (8 et 9 provenant respectivement de 5c et 6c).

Dans ces conditions, le pourcentage de substitution avec transposition (6c et 9) n'est plus que de 20% contre 90% à partir de l'énamine dans les conditions de Hennion confirmant le caractère ionique plus marqué de ces dernières.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les isoléments par chromatographie sur colonne ont été réalisés avec le gel de silice Merck 7734. Les études de CPV ont été effectuées sur un Aerograph 1700, à détection par catharomètre. Le gaz vecteur est de l'hydrogène. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à réseaux Perkin-Elmer 337.



en film sur pastilles KBr ou en solution dans le tétrachlorure de carbone. La position des bandes d'absorption est exprimée en cm^{-1} . Les spectres de RMN du proton ont été déterminés au moyen d'un spectrographe Varian A-60. Le solvant utilisé est le tétrachlorure de carbone. Les signaux décrits sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane. Les lettres s, d, t, q, m, M qui suivent entre parenthèses la valeur du déplacement chimique signifient respectivement: singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet, massif. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz.

Préparation des énamines

Elles ont été préparées selon la méthode mise au point par Herr et Heyl.¹³ Dans le cas du pyrrolidino-1 méthyl-2 propène-1, le solvant n'est pas le benzène mais le méthyl-2 propanal utilisé en très large excès et fraîchement distillé. A la fin de la réaction, l'eau restée solubilisée par l'aldéhyde est entraînée azéotropiquement par du benzène. Les énamines ainsi préparées ont été purifiées par distillation sous vide. Pyrrolidino-1 méthyl-2 propène-1, Rdt: 75%; Eb: 55°/12 mm; pyrrolidino-3 butène-2 oate d'éthyle, Rdt: 90%; Eb: 98°/0.5 mm.

Préparation des halogénoénynes

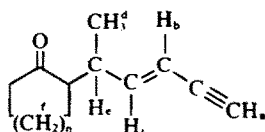
La synthèse de ces halogénures a été récemment décrite (voir Ref. 14 et références citées).

Alkylation des énamines par les halogénures 1a-1f dans les conditions de Hennion

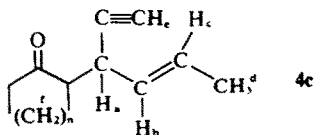
Dans une solution de l'énamine (0.2 M) dans le diméthylformamide anhydre maintenue à -10°C sous courant d'azote, on introduit 0.1 g de chlorure cuivreux puis la triéthylamine (0.3 M). Une solution de l'halogénure (0.3 M) dans le diméthylformamide est alors coulée lentement de façon à maintenir la température au voisinage de -10°C . L'addition terminée, le milieu est agité à -10°C pendant encore 5 h puis laissé revenir lentement à température ordinaire. On hydrolyse alors le milieu refroidi par un bain de glace, par l'acide chlorhydrique 4 N (60 ml) et les produits de la réaction sont entraînés par la vapeur d'eau. Après extraction de la phase aqueuse à l'éther et traitement usuel de la phase organique, le mélange des isomères obtenus est distillé à travers un petit vigreux. Les pourcentages respectifs de chaque isomère sont déterminés par CPV analytique ou semi-préparative.

A titre d'exemple, nous indiquons ci-dessous les conditions de l'analyse du mélange obtenu lors de l'alkylation du pyrrolidino-1 cyclopentène par l'halogénure 1c et décrivons les isomères 3c et 4c ainsi obtenus.

Analyse CPV: colonne: SE 30 30%, 6 m température programmée: $140^\circ\text{C} \rightarrow 210^\circ\text{C}$ $4^\circ\text{C}/\text{min}$.

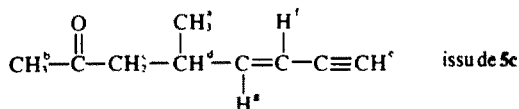


IR: 3280, 3020, 2100, 1740, 1625, 970 cm^{-1}
 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 224\text{ nm}$, $\epsilon = 13,800$
 RMN: H_a 2.72 (d) $J_{ab} = 2$; H_b 5.44 (d x m) $J_{bc} = 16$; H_c 6.20 (d x d) et 6.25 (d x d) $J_{cd} = 7$; H_d 0.93 (d) et 1.13 (s) $J_{de} = 7$; H_e 2.5-3.1 (M); H_f 1.3-2.5 (M).

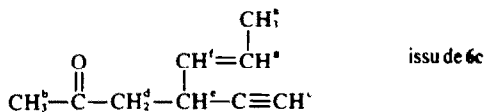


IR: 3280, 3030, 2120, 1740, 970 cm^{-1}
 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 206\text{ nm}$, $\epsilon = 1070$
 RMN: H_a 3.4-3.8 (M); H_b , H_c 4.9-6.1 (m); H_d 1.73 (d x d), $J_{de} = 5.5$, $J_{db} = 1$; H_e , H_f 1.5-2.7 (M).

Les esters linéaires obtenus par alkylation de l'énamine de l'acétylacétate d'éthyle par les halogénures 1b, 1e et 1f ont été identifiés après décarboxylation au reflux d'une solution de Na_2CO_3 à 20%. Nous décrivons ci-dessous les cétones ainsi obtenues dans le cas de 1c.



IR: 3280, 3030-3020, 2105, 1720, 1630, 960 cm^{-1}
 RMN: H_a 1.02 (d) $J_{ab} = 7$; H_b 2.05 (s); H_c 2.38 (d) $J_{cd} = 7$; H_d 2.77 (septuplet); H_e 2.69 (d) $J_{ef} = 2$; H_f 5.38 (d x m) $J_{fe} = 16$; H_a 6.12 (d x d) $J_{ad} = 7$.



IR: 3290, 3030, 2120, 1720, 970 cm^{-1}
 RMN: H_a 1.71 (d x d) $J_{ab} = 5.5$, $J_{af} = 1$; H_b , H_c 2.12 (s); H_d 2.6 (d) $J_{de} = 7$; H_e 2.8-3.2 (M); H_f 5.32 (d x d) $J_{fe} = 15$, $J_{de} = 5$; H_a 5.78 (d x q).

Alkylation dans l'acétonitrile des énamines par les halogénures 1g et 1h

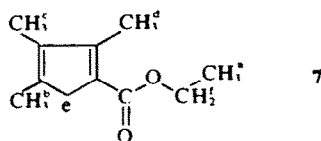
A une solution de l'énamine (0.08 M) dans l'acétonitrile anhydre, on ajoute rapidement sous courant d'azote une solution de l'halogénure (0.1 M) dans ce même solvant. Le milieu est porté au reflux jusqu'à ce qu'en IR, la vibration caractéristique de l'énamine ait disparu (ou que son intensité ne varie plus). On refroidit alors le mélange par un bain de glace et on ajoute la triéthylamine (0.1 M). Le mélange est agité 1 h après le retour à température ambiante puis hydrolysé. L'agitation est maintenue 12 h, les produits de la réaction sont isolés de la même manière que précédemment.

Alkylation de l'imine de la cyclohexanone

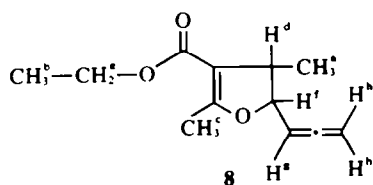
La cyclohexylimine de la cyclohexanone a été préparée comme les énamines précédentes (Rdt: 85%, Eb = $75-85^\circ\text{C}/12\text{ mm}$). Son alkylation par les halogénures 1g et 1h a été réalisée selon le mode opératoire décrit par Stork.⁷ L'imine (0.056 M) est ajoutée à une solution de bromure d'éthyl-magnésium (0.063 M) préparée dans le tétrahydrofur anhydre. Le mélange est ensuite porté au reflux jusqu'à ce que le dégagement d'éthane cesse ($\sim 12\text{ h}$). L'halogénure (0.078 M) est alors additionné lentement au mélange que l'on porte ensuite à nouveau à reflux pendant 4 h. Après hydrolyse par l'acide chlorhydrique 4 N (60 ml), les produits sont extraits à l'éther puis entraînés à la vapeur d'eau. Le mélange des produits entraînés est analysé par CPV (SE 30 30% 6 m 220°C).

Alkylation du carbanion de l'acétylacétate d'éthyle par les halogénures 1b et 1c

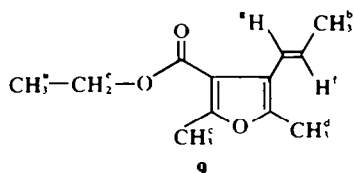
L'ester (0.05 M) est ajouté rapidement à un léger excès d'éthylate de sodium (0.052 M) en solution dans l'éthanol. L'halogénure (0.05 M) est coulé lentement puis le mélange porté au reflux du solvant jusqu'à ce que le chlorure de sodium ne précipite plus. La presque totalité de l'alcool est alors chassée



IR: 1700, 1630 cm^{-1}
 RMN: H_a 1.28 (t), $J_{af} = 7$; H_b 1.82 (s); H_c 1.98 (s); H_d 2.23, $J_{de} = 2.5$; H_e 3.08 (d); H_f 4.13 (q).



IR: 3060, 1960, 1700, 1640 cm^{-1}
 RMN: H_a 1.21 (d), $J_{ad} = 7$; H_b 1.26 (t),
 $J_{ba} = 7$; H_c 2.14 (d), $J_{cd} = 1.5$;
 H_d 3.04 (quintuplet \times q); H_e 4.15 (q);
 H_f 4.53 (t \times m); H_g , H_h 4.6–5.5 (M)



IR: 3040, 3020, 1710 1585 cm^{-1}
 RMN: H_a 1.36 (t), $J_{ad} = 7$; H_b 1.91 (d \times d),
 $J_{ba} = 6.5$, $J_{bc} = 1$; H_c 2.32 (s);
 H_d 2.52 (s); H_e 4.35 (q); H_f 5.75 (d \times q),
 $J_{fa} = 17$; H_g 6.63 (d \times m).

sous le vide de la trompe à eau, le résidu repris par l'éther est hydrolysé. Après extraction de la phase aqueuse à l'éther et traitement habituel de la phase organique, le solvant est chassé et le produit brut distillé, puis analysé par CPV ou CCM. Nous décrivons ci-dessous les produits cyclisés obtenus dans ces conditions.

Remerciements—Les auteurs remercient Monsieur le Prof. J. Normant avec lequel ils ont eu d'utiles discussions sur le mécanisme de la réaction.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. Gore et A. Doutheau, *Tetrahedron Letters* 4545 (1972).
- ²G. F. Hennion et F. X. Quinn, *J. Org. Chem.* **35**, 3054 (1970).
- ³J. P. Dulcere, J. Gore et M. L. Roumestant, *Bull. Soc. chim.* 1119, 1124 (1974); ⁴R. Baudouy et J. Gore, *Ibid.* 2153 (1975); ⁵J. Gore et A. Doutheau, *Tetrahedron Letters* 253 (1973).
- ⁶G. Stork, R. Terrel et J. Szmuszkowicz, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 2029 (1954); ⁷G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz et R. Terrel, *Ibid.* **85**, 207 (1963).
- ⁸G. Opitz et H. Mildenerberger, *Angew. Chem.* **72**, 169 (1960); **73**, 542 (1961); *Ann. Chem.* **649**, 29 (1961); **649**, 36 (1961); **650**, 115 (1961); ⁹G. Opitz, H. Mildenerberger et H. Suhr, *Ibid.* **649**, 47 (1961); ¹⁰G. Opitz, *Ibid.* **650**, 122 (1961); ¹¹G. Opitz et W. Merz, *Ibid.* **652**, 139 (1962); **652**, 158 (1962).
- ¹²M. Julia, S. Julia, B. Stalla-Bourdillon et C. Descoins, *Bull. Soc. chim.* 3533 (1964).
- ¹³G. Stork et J. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2178 (1963).
- ¹⁴J. Szmuszkowicz, *Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*, Vol. 4. Interscience, New York (1963); ¹⁵A. G. Cook, *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*, Dekker, New York (1969).
- ¹⁶G. F. Hennion et J. F. Motier, *J. Org. Chem.* **34**, 1319 (1969).
- ¹⁷F. Bohlman, H. Schonowsky, E. Inhoffen et G. Grau, *Chem. Ber.* **97**, 794 (1964); ¹⁸A. Sevin, W. Chodkiewicz et P. Cadiot, *Bull. Soc. Chim.* 913 (1974).
- ¹⁹H. D. Hartzler, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2024 (1959).
- ²⁰M. V. Mavrov, A. R. Derzhinskii et V. F. Kucherov, *Chem. Abst.* **63**, 16223f (1965).
- ²¹M. E. Herr et F. W. Heyl, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1978 (1953).
- ²²A. Doutheau et J. Gore, *Bull. Soc. Chim.* 1189 (1976).